ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Année 1896-1897. — N° 2.

SUR LE DOSAGE DE LA CAFÉINE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME DE PHARMACIEN DE 1re CLASSE

Présentée et soutenue le 6 mai 1897.

PAR

Eugène TASSILLY

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

Né à Paris, le 5 décembre 1867

JURY
MM. MOISSAN, président.
BOURQUELOT, professeur.
BERTHELOT, agrégé.

PARIS
SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES
PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
4, rue Antoine-Dubois, 4

1897

Paris le 22 Juin 1897.

A Monsieur le Directeur de l'École supérieure de Pharmacie de l'Université de Paris

Monsieur

J'ai l'honneur de soumettre à votre appréciation mon travail « sur le dosage de la Caféine » pensant qu'il réunit quelques unes des conditions exigées par l'École relativement aux mémoires déposés par les candidats au prix Laroze pour l'année 1897.

Dans l'espérance que vous voudrez bien accorder à mon mémoire une consécration qui me ferait le plus grand honneur

Veuillez agréer Monsieur le Directeur l'hommage de mon Profond Respect

E Cassilly

Ancien préparateur à la Sorbonne et au Collège de France

Prix Laroze 1897 (1)

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Année 1896-1897. *N° 2.*

SUR LE DOSAGE DE LA CAFÉINE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME DE PHARMACIEN DE 1re CLASSE

Présentée et soutenue le 6 mai 1897.

PAR

Eugène TASSILLY

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

Né à Paris, le 5 décembre 1867

JURY
MM. MOISSAN, président.
BOURQUELOT, professeur.
BERTHELOT, agrégé.

PARIS
SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES
PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
4, rue Antoine-Dubois, 4

1897

Personnel de l'École de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. G. PLANCHON, Directeur, ✻, ✪ I.
A. MILNE-EDWARDS, Assesseur, Membre de l'Institut, O ✻, ✪ I
E. MADOULÉ, Secrétaire, ✪ I.

PROFESSEURS

MM. PLANCHON, ✻, ✪ I..........	Matière médicale.
A. MILNE-EDWARDS, Membre de l'Institut, O ✻, ✪ I......	Zoologie.
RICHE, O ✻, ✪ I..............	Chimie minérale.
JUNGFLEISCH, ✻, ✪ I.......	Chimie organique.
LE ROUX, O ✻, ✪ I..........	Physique.
BOURQUELOT, ✪ I, *chargé de cours*..................	Pharmacie galénique.
BOUCHARDAT, ✪ I..........	Hydrologie et minéralogie.
MARCHAND, ✪ I............	Cryptogamie.
RADAIS, ✪ A, *chargé de cours*	Cryptogamie.
PRUNIER, ✪ I................	Pharmacie chimique.
MOISSAN, Membre de l'Institut, O ✻, ✪ I..............	Toxicologie.
GUIGNARD, ✻, ✪ I, Membre de l'Institut.....................	Botanique générale.
VILLIERS-MORIAMÉ, ✪ I.....	Chimie analytique.

Directeur et professeur honoraires : M. CHATIN, Membre de l'Institut, O ✻, ✪ I.
Professeur honoraire: M. BERTHELOT, Membre de l'Institut, G. C. ✻, ✪ I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LEIDIÉ, ✪ I.
GAUTIER, ✪ A.
BOURQUELOT, ✪ I.

MM. OUVRARD, ✪ A.
BERTHELOT ✪ A.
RADAIS, ✪ A.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. GRIMBERT.............	Chimie générale.
LEXTREIT, ✪ I........	Chimie analytique.
PERROT ✪ A..........	Micrographie.
QUESNEVILLE, ✪ I ...	Physique.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. CHASTAING, ✪ I.
Bibliothécaire : M. DORVEAUX, ✪ A.

A M. G. PATEIN

DOCTEUR ÈS SCIENCES — DOCTEUR EN MÉDECINE

PHARMACIEN EN CHEF DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE

INTRODUCTION

La caféine a été signalée dans le café par Runge en 1820 et par Robiquet en 1821. Quelques années plus tard, Oudry extrayait du thé une substance analogue qu'il nomma théine. Jobst et Mulder, en 1838, montrèrent l'identité de la théine et la caféine. En 1840 Martius découvrit la caféine dans le guarana, pâte dure fournie par les semences du *Paullinia Sorbiliis* (Sapindacées). Vers la même époque, Berthemot et Dechastelus isolèrent également la caféine du guarana.

En 1836 Trommsdorf découvrait, dans le maté ou thé du Paraguay (*Ilex paraguayensis*, Illicinées), un alcaloïde qui fut identifié avec la caféine par Stenhouse en 1843.

L'*Ilex cassina*, qui croît le long des côtes de la Floride et de la Caroline du Nord, renferme aussi de la caféine dans les mêmes proportions que l'Ilex paraguayensis (Schmidt).

Les premières recherches sur les principes immédiats contenus dans la noix de Kola (*Sterculia acuminata*, Sterculiacées), sont dues à Liebig qui, en 1867, y démontra la présence de la caféine. Le même sujet a été abordé depuis par MM. Attfield et Daniel (1831), puis par MM. Heckel et Schladenhaufen (1883), enfin par M. Knebel en 1893.

La caféine se trouve aussi à côté de la théobromine dans le cacao.

Analysée pour la première fois par Dumas et Pelletier en 1823, la composition exacte de la caféine fut établie seulement en 1832 par Pfaff et Liebig.

Un certain nombre de faits ont permis depuis de rattacher ce corps à la série urique.

Strecker, en 1861, a obtenu la caféine en chauffant à 100° la théobromine avec de l'iodure de méthyle.

D'autre part M. Fischer, en faisant, au moyen de la xanthine, la synthèse de la théobromine, a montré que celle-ci était une diméthylxanthine.

Son dérivé méthylé, la caféine, serait par conséquent une triméthylxanthine. Le dédoublement de cette base en méthylurée et diméthylalloxane est venu confirmer cette manière de voir

$$C^5O^2Az^4H\,(CH^3)^3 + O^2 + 2\,H^2O = COAz^2H^3(CH^3) + C^4O^5Az^2\,(CH^3)^2$$

et prouver en même temps que les trois groupes CH^3 sont liés à l'azote. Cette constitution qui fait de la caféine une base xanthinique explique pourquoi elle ne possède pas les propriétés des corps de la série aromatique. « Les bases xanthiniques, écrit M. Soulier, ne sont en effet ni antipyrétiques, ni anodynes, ni à quelque degré antiseptiques. Ce sont à la vérité des nervins, comme les alcaloïdes, mais tandis que ces derniers peuvent être considérés comme des nervins dynamophores agissant d'une manière physique, les bases xanthiniques font naître l'idée de nervins reconstituants comme si du fait de leur parenté animale elles pouvaient se transformer elles-mêmes en substances nerveuses. »

Le même auteur regarde le terme antidéperditeur comme inexact et préfère considérer les membres du groupe xanthinique comme des nervins nutritifs soit parce qu'ils appartiennent autant à l'hygiène qu'à la thérapeutique, soit surtout parce qu'on peut se les représenter comme agissant sur le système nerveux autant que celui-ci préside à la nutrition.

Les propriétés de la caféine, qui en font un médicament cardiaque, un diurétique et en même temps un excitant du système nerveux et du système musculaire, constituent un élément précieux de l'art de guérir. Aussi la caféine et les substances qui en contiennent naturellement sont-elles fort

employées en thérapeutique. L'hygiène en a même fait entrer quelques-unes dans l'alimentation.

Quoique les traités soient remplis de faits concernant l'histoire de ces substances, il nous a cependant paru intéressant d'étudier les divers procédés permettant de déterminer la proportion de caféine contenue dans les végétaux et surtout dans le café. Tel est l'objet de ce travail qui comprend deux parties.

1° Description des procédés d'extraction et de dosage de la caféine.

2° Etude critique des méthodes et établissement d'un procédé.

La seconde partie contient l'exposé des recherches auxquelles je me suis livré sur le dosage de la caféine dans le café.

Celles-ci, commencées dans le laboratoire de M. Patein, à l'hôpital Lariboisière, ont été achevées à la Sorbonne.

Je suis heureux de remercier ici M. le Professeur Troost d'avoir bien voulu me permettre de terminer ce travail dans son laboratoire et je prie M. le Docteur Patein d'en accepter l'hommage, en reconnaissance de sa bienveillante et cordiale hospitalité. En même temps j'adressse mes remerciements à M. Tanret, président de la Société chimique de Paris, pour l'intérêt qu'il a bien voulu me témoigner pendant le cours de ces recherches.

PREMIÈRE PARTIE

Description des procédés d'extraction et de dosage de la Caféine dans les végétaux

Chapitre I

En 1826, Pelletier écrivait : « Il existe dans le café une
» matière blanche cristallisée, volatile. La découverte en est
» due à M. Robiquet par suite de son analyse du café lue en
» 1821 à la Société de Pharmacie. A la même époque M. Ca-
» ventou et moi, sans avoir connaissance du travail de M. Robi-
» quet, nous trouvions aussi cette matière en recherchant si le
» café ne contiendrait pas de quinine ou une substance analogue,
» ce que l'on pouvait soupçonner, le café étant voisin du quin-
» quina dans la méthode naturelle. »

Outre la caféine, le café renferme un certain nombre de principes immédiats dont les analyses que nous allons citer montrent les proportions relatives.

L'une des premières est due à Payen (1849).

Cellulose	3.4
Eau	12
Substances grasses	10 à 13
Glucose, dextrine, acide végétal indéterminé . .	15.5

Légumine, caséine	10
Chlorogénate double de caféine et de potassium.	3.5 à 5
Organisme azoté.	3
Caféine libre	0.8
Huile essentielle	0.001
Essence aromatique	0.002
Substances minérales	6.617

Payen admettait donc que, dans le café, la caféine se trouvait, en partie, à l'état libre, en partie combinée sous la forme de chlorogénate double de caféine et de potassium.

L'acide chlorogénique ayant pour poids moléculaire $C^{14}H^{16}O^{7}$ est devenu, depuis, l'acide cafétannique. $C^{15}H^{18}O^{8}$.

Des analyses plus récentes ont montré que le café contenait tous les éléments ordinaires des graines : matières grasses, matières azotées, cellulose, matières extractives. On y trouve, en plus de la caféine, de l'acide cafétannique ou chlorogénique et une matière odorante formée de deux huiles essentielles, l'une soluble, l'autre insoluble dans l'eau, que la torréfaction transforme en un nouveau produit aromatique, la caféone insoluble dans l'eau.

Voici quelques analyses de café extraites de l'ouvrage de M. Bűrcker :

	I	II	III (Moka)
Eau	12	8.26	8.98
Matière azotée.	13	10.68	9.87
Caféine	0.75	1.10	1.08
Matières grasses.	13	11.42	12.60
— sucrées	15.5	8.18	9.55
— astringentes . . .	5	14.03	15.36
Dextrine.	»	»	0.87
Cellulose	34	42.36	37.95
Cendres.	6.69	3.97	3.74

Pour montrer l'influence de la torréfaction nous allons donner l'analyse d'un café vert puis du même après torréfaction (Bűrcker).

	Café vert	Café torréfié
Eau	11.23	1.15
Matières azotées	12.07	13.98
Caféine	1.21	1.24
Matières grasses	12.27	14.48
— sucrées	8.55	0.66
Autres matières non azotées . . .	32.58	45.09
Cellulose.	18.17	19 89
Cendres	3 92	4.75

Voici d'après de Kőnning la proportion pour 100 des principaux éléments :

Nature du Café		Eau	Caféine	Matières grasses	Sucres réducteurs	Cellulose	Cendres	Azote total
Café vert	minimum.	8.0	0.8	11.4	5.8	16.6	3.5	1.1
	maximum	12.0	1.8	14.2	7.8	42.3	4.0	2.2
Café torréfié	minimum.	0.4	0.8	10.5	0.0	26.3	4.0	1 3
	maximum	4.0	1.8	16.5	1.1	51.0	5.0	2.7

Les cendres du café ont la composition suivante (Girard) :

Potasse.	62.47	Soude	1.64
Chaux	6.29	Magnésie	9.69
Oxyde de fer. . .	0.65	Acide phosphorique.	13.29
Silice	0.54	Chlore	0.61
Acide sulfurique. .	3.80		

La proportion de caféine varie avec les diverses sortes commerciales. Nous empruntons à MM. Paul et Cownley les nombres qu'ils ont déterminés en appliquant leur méthode de dosage.

Espèces de Café	Humidité °/o	Caféine °/o de fèves desséchées
Coorg	8.0	1.20
Guatemala	8.6	1.29
Travancore	10.0	1.29
Liberia	8.0	1.30
Liberia	8 0	1.39
Rio	9.1	1.20
Santos	9.0	1.29
Manillle	6.6	1.20
Ceylan	6.2	1.24
Perak	7.3	1.22
Costa Rica	7.2	1.24
Pale Jamaïque	8.7	1.21
Mysore	8.0	1.28
Jamaïque.	9.0	1.28

Nous avons vu dans un des tableaux précédents que la richesse en caféine des cafés varie sensiblement entre 1 et 2 pour 100. Il y a cependant des exceptions. M. Maljean a signalé un café de la Nouvelle-Calédonie contenant 0.3 de caféine °/o et nous-même, nous avons pu constater l'absence de cette substance dans un échantillon de Cazengo sauvage.

En ce qui concerne les localisations, la caféine n'existe, d'après M. Gaucher, ni dans le péricarde du fruit, ni dans les racines, ni dans la tige des plantes cultivées en serre. La jeune plantule non encore pourvue de chlorophylle ne renferme pas davantage de caféine. Les feuilles en contiennent dans leur mésophylle. Dans la graine, elle existe dans l'enveloppe et dans l'albumen.

Passons maintenant aux méthodes d'extraction et de dosage.

Pour extraire la caféine par le procédé *Robiquet* (1821) on traite à froid le café non torréfié par l'eau distillée ; les liqueurs brunâtres sont évaporées après avoir été traitées par la magnésie calcinée, puis abandonnées à elles-mêmes. La caféine cristallise alors en cristaux palmés peu colorés, demi transparents. On la purifie, en la dissolvant dans l'alcool ou l'eau bouillante, dont elle se sépare en refroidissant, sous forme de filaments soyeux semblables à l'amiante.

D'après *Pelletier et Caventou* (1826), il faut épuiser le café non torréfié par l'alcool, traiter l'extrait alcoolique par l'eau froide qui en sépare une matière grasse ; puis chauffer la solution de la matière extractive avec addition de magnésie caustique. Le précipité magnésien réuni sur un filtre, légèrement lavé, est traité par l'alcool qui lui enlève la caféine qu'on obtient par évaporation de ce dissolvant.

Vers la même époque (1826) *Garot* indiquait un procédé d'extraction de la caféine. Une infusion de café est traitée par l'acétate de plomb. On fait passer un courant d'hydrogène sulfuré dans le liquide filtré puis on rend ammoniacale la solution et on concentre pour déterminer la cristallisation de la caféine.

En suivant l'ordre chronologique on arrive à la méthode de *Payen* (1849). Ce savant a publié sur la question un important mémoire dont nous allons résumer les points principaux.

D'après ce savant, pour extraire la caféine : « le café doit être » réduit en poudre fine et grossière, au moyen d'une lime ou » sous le pilon ; on l'épuise ensuite par l'éther dans un appareil » à déplacement et distillation continue.

» La solution éthérée donne par le rapprochement à sec » une matière grasse que l'on épure au moyen de lavages à » l'eau bouillante.

» Les solutions aqueuses rapprochées laissent un résidu » fauve ou brun qui, traité par l'alcool anhydre, abandonne,

» après l'évaporation, un dépôt cristallin, qu'il suffit de laver » par l'alcool froid, dissoudre dans l'alcool bouillant et faire » cristalliser, pour obtenir de ce traitement répété deux fois, » la caféine en prismes déliés blancs et brillants ».

Pour obtenir l'acide chlorogénique ou cafétannique, Payen, après épuisement du café en poudre par l'éther, le traite par l'alcool à 60°. La solution alcoolique étant évaporée, il y ajoute deux à trois fois son volume d'alcool à 85°. Il se forme alors deux couches dont la supérieure contient la caféine. On évapore celle-ci en consistance de sirop et on la mêle avec son volume d'alcool à 90°. Il s'y dépose des cristaux de chlorogénate (cafétannate) de caféine et de potassium groupés en sphéroïdes.

Ces cristaux, pyroélectriques, se colorent en jaune vers 185° et se décomposent à 230° en fournissant de la caféine. Si l'on chauffe davantage, on obtient finalement un charbon très léger, occupant vingt fois le volume du corps initial. Ce sel double est à peine soluble dans l'alcool anhydre, même à chaud, peu soluble dans l'alcool à 85°, très soluble dans l'eau chaude.

On obtient le sel de plomb en précipitant la solution alcoolique du sel normal par l'acétate tribasique de plomb.

La décomposition du sel de plomb par l'hydrogène sulfuré fournit l'acide chlorogénique qui cristallise difficilement en mamelons. C'est un acide rougissant fortement le tournesol, soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool et possédant une saveur astringente. La chaleur le décompose.

Distillé avec un mélange de bioxyde de manganèse et d'acide sulfurique il donne de la quinone (Stenhouse).

Avec la potasse fondante, il fournit de l'acide protocatéchique. Ce n'est qu'une réaction ultime, comme termes intermédiaires, on obtient l'acide caféique et la mannitane.

$$\underset{\text{Acide cafétanique}}{C^{15}\,H^{18}\,O^{8}} + H^{2}\,O = \underset{\text{Acide caféique}}{C^{9}\,H^{8}\,O^{4}} + \underset{\text{Mannitane}}{C^{6}\,H^{12}\,O^{5}}$$

L'acide caféique est de l'acide *dioxycinnammique.*

La solution ammoniacale d'acide cafétannique verdit au contact de l'air en donnant de l'acide *viridique.*

En continuant l'énumération des procédés d'extraction de la caféine j'arrive à la méthode de *Vogel* (1859) que je me contente de signaler de même que les méthodes de *Stenhouse* et de *Versmann.*

Je dirai également quelques mots d'un certain nombre de procédés peu employés ou même tombés dans l'oubli.

Selon *Grosschopff* (1866), lorsqu'on veut préparer la caféine en grande quantité, on traite le thé par l'eau chaude. A la liqueur obtenue on ajoute de la litharge et on concentre en consistance sirupeuse. On extrait en présence de potasse et par l'alcool la caféine qu'on purifie par cristallisation dans la benzine.

En 1872 *Weyrich* fait la critique des méthodes proposées par Péligot, Claus, Mulder et Lieventhal. Voici ces divers procédés :

Péligot précipite l'infusion de thé par le sous-acétate de plomb avec une faible addition d'ammoniaque. Après filtration on débarrasse les liqueurs de l'excès de plomb qu'elles contiennent par l'hydrogène sulfuré puis on évapore pour avoir la caféine.

Claus épuise les feuilles de thé par l'éther, agite la solution éthérée avec de l'eau aiguisée d'acide sulfurique, sature ensuite celui-ci par de la magnésie calcinée, évapore le tout à sec et reprend le résidu par l'éther qu'on évapore pour avoir la caféine.

Mulder épuise le thé par l'eau bouillante, filtre les liqueurs qu'il concentre jusqu'à consistance sirupeuse, ajoute alors un léger excès de magnésie puis évapore le mélange à sec. Le résidu pulvérisé est épuisé par l'éther qui enlève la caféine qu'on retrouve blanche et pure par évaporation.

Liéventhal fait bouillir pendant quelques minutes du thé en

poudre avec trois fois son poids de chloroforme jusqu'à ce que celui-ci passe incolore. On distille ensuite le chloroforme au bain-marie et on épuise le résidu sec par de l'eau bouillante ; on filtre et on évapore. La caféine reste à l'état cristallisé.

Weyrich conclut en adoptant de préférence la méthode de Mulder à la condition de remplacer l'éther par le chloroforme.

A la même époque (1872), *Wurthner* préconise aussi la méthode de Mulder. L'épuisement par l'eau doit se faire au bain-marie et exige trois ou quatre traitements d'une demi-heure. L'épuisement par l'éther (300 cc.) demande plusieurs jours. Enfin l'auteur fait remarquer que la magnésie ne détruit pas la caféine comme la potasse et la baryte. C'est un fait sur lequel nous aurons occasion de revenir.

D'après *Thomson* (1872) la caféine étant insoluble dans une solution concentrée de carbonate de sodium, après avoir précipité le tannin par lè sous-acétate de plomb, on peut à l'aide de ce réactif précipiter la caféine dans une infusion de café. Après concentration on la purifie par dissolution dans l'alcool et cristallisation.

Aubert et *Haase*, qui ont publié un mémoire sur les propriétés physiologiques de la caféine en 1873, ont donné à la même époque un procédé d'extraction de la caféine qui consiste à faire digérer avec du chloroforme l'extrait aqueux obtenu par évaporation à 100° en consistance sirupeuse.

Le résidu de l'évaporation de la solution chloroformique est purifiée par un traitement à l'éther à froid qui enlève un corps brun d'une odeur agréable ainsi que des matières grasses mais peu de caféine.

Le rendement en caféine est d'après les auteurs plus élevé que par aucun des procédés alors en usage.

En 1877 *Markownikow* propose la méthode suivante : Quinze grammes de thé ou de café sont mis en ébullition avec cinq cents grammes d'eau et 158 de magnésie calcinée. La liqueur

est évaporée à siccité en présence d'un peu de sable et de magnésie. Cela fait on traite à chaud le résidu sec avec de la benzine. Ce liquide évaporé laisse la caféine cristallisée.

Avant de passer à la description des méthodes dont la critique fait plus spécialement l'objet de ce travail, je donnerai encore la description de deux méthodes publiées vers la même éooque. Ce sont celles de Schwartz et de Loche, en même temps que je résumerai les modifications proposées en 1886 par M. Patrouillard relativement à la méthode de Mulder.

Schwartz traite le thé par l'eau acidulée bouillante, il neutralise ensuite la liqueur par la chaux évapore, le tout à siccité et épuise le résidu par l'éther qui dissout la caféine. Après évaporation du liquide, on pèse le résidu sec.

D'après *Loche*, 10 grammes de thé sont traités à deux reprises par l'eau bouillante et les feuilles soumises à des lavages jusqu'à ce que le liquide soit incolore. On filtre l'extrait. Le produit de la filtration est mélangé à 15 grammes de magnésie, puis desséché à siccité, le résidu sec réduit en poudre fine est épuisé par le chloroforme bouillant. La solution chloroformique est concentrée, évaporée et desséchée à 105°.

MM. Cazeneuve et Biétrix, qui ont essayé cette méthode, ont toujours obtenu un produit final coloré en vert. L'opération est très longue par suite de l'évaporation et surtout de la filtration qui est très pénible même effectuée dans le vide. De plus 15 ou 20 lavages n'ont pas suffi pour obtenir un épuisement complet des feuilles et on obtient finalement une proportion de caféine inexacte.

Les modifications apportées par *M. Patrouillard* à la méthode de Mulder peuvent se résumer ainsi qu'il suit.

On prend 5 grammes de thé, on épuise et on évapore la solution à siccité en ajoutant, lorsqu'elle arrive à consistance sirupeuse, 1 gramme de magnésie calcinée et 2 grammes de

sable. Le résidu est complètement desséché au bain-marie et, encore chaud, très finement pulvérisé avec un pilon chaud. Ce résidu pulvérisé est ensuite introduit dans un flacon où l'on ajoute de l'éther et on abandonne au repos, avec agitation de temps en temps, pendant plusieurs jours, puis on décante l'éther, on le distille et on répète l'opération quatre fois en employant une provision totale d'éther de 300 cc. Au résidu on ajoute du chloroforme qui en dissout la plus grande partie.

La solution est filtrée dans un flacon taré, le chloroforme distillé et le flacon séché au bain-marie, pesé de nouveau.

Chapitre II

Les méthodes de dosage de la caféine dans les végétaux proposées il y a quelques années et encore actuellement en usage ainsi que les plus récentes, peuvent se diviser en trois groupes.

1° On épuise à chaud dans un digesteur et par un dissolvant volatil, généralement le *chloroforme*, la substance sèche ou humide, seule ou en présence d'un alcali (chaux, magnésie, ammoniaque). A ce groupe appartiennent les méthodes de MM. Commaille, Cazeneuve, Paul et Cownley, Petit, Grandval et Lajoux, Carles, etc.

2° On épuise la substance par *l'eau chaude* et après divers traitements, la solution aqueuse est, ou agitée avec du chloroforme, ou évaporée à sec avec de la magnésie et traitée par ce même dissolvant à chaud dans un digesteur.

Ici prennent place les méthodes de MM. Domergue et Nicolas, Dvorkovitch, Macquaire, Guillot, Delecour, etc.

3° On épuise la substance seule ou mêlée à un alcali (chaux, magnésie) avec une solution aqueuse, d'un *sel à acide organique* (Benzoate ou salicylate de sodium) et on épuise par le chloroforme à froid le soluté obtenu (Herlant, Gorges).

Méthodes du 1er groupe

Parmi les méthodes de dosage de la caféine actuellement employées, l'une des plus anciennes, due à Commaille, a été

publiée en 1875. D'après *Commaille*, on triture 1 gr. de magnésie avec 5 gr. de café en poudre passé au tamis de soie n° 60, la pâte obtenue est abandonnée à elle-même pendant 24 heures. Au contact de l'eau elle devient jaune, puis verte. On l'étale ensuite sur une soucoupe qu'on chauffe au bain-marie puis on l'épuise à 3 reprises dans un petit ballon par du chloroforme bouillant (110 grammes en tout) en faisant bouillir chaque fois une 1/2 heure au réfrigérant ascendant. On filtre après refroidissement puis on distille le chloroforme.

Le résidu à peine coloré est formé de matières grasses et cireuses et de caféine. On verse de l'eau sur ce résidu parfaitement débarrassé de chloroforme et mélangé avec 10 grammes de verre pilé ; on fait bouillir et l'on agite fortement le ballon, la matière grasse s'agglutine au verre pilé et la caféine se dissout. On renouvelle 3 fois l'action de l'eau bouillante et on filtre la solution sur un filtre mouillé d'avance. L'évaporation de la solution aqueuse laisse la caféine pure et cristallisée, qu'il ne reste plus qu'à peser.

Ce procédé a été modifié en 1877 par MM. *Cazeneuve et Caillol* de façon à constituer un mode de dosage rapide de la caféine.

On verse sur du thé noir 4 fois son poids d'eau bouillante, puis dès que les feuilles sont ramollies on ajoute son poids de chaux récemment éteinte, on mélange et on fait sécher au bain-marie. On tasse ensuite le mélange dans l'allonge du digesto-distillateur décrit par les auteurs et on épuise par le chloroforme. Après évaporation du chloroforme il reste comme résidu un mélange de caféine et de matière résineuse chlorophyllienne. Il suffit de reprendre ce résidu par l'eau bouilllante, de jeter la solution sur un filtre mouillé et d'évaporer avec précaution au bain-marie pour avoir d'emblée une cristallisation superbe de caféine blanche et soyeuse.

Dans la même année, en essayant divers procédés notamment celui qui précède, *MM. Legrip et Petit* se sont

arrêtés au procédé suivant qui, selon les auteurs, a donné le rendement le plus élevé en agissant sur un même échantillon de thé.

Verser sur le thé réduit en poudre grossière deux fois son poids d'eau bouillante ; laisser macérer quelques instants à la chaleur du bain-marie puis introduire la poudre humide qui résulte de ce traitement dans un appareil à déplacement et épuiser par le chloroforme. Le déplacement se fait très bien et on s'arrête quand le chloroforme ne passe plus coloré. En distillant le chloroforme, on obtient un résidu de matière huileuse et caféine qui, traité par l'eau bouillante en quantité convenable et en présence d'une très faible proportion de noir animal, donne par filtration et refroidissement de magnifiques cristaux de caféine incolore.

Pour le guarana les rendements sont supérieurs à ceux obtenus avec la chaux. D'après les auteurs, le tannin contenu dans ces divers produits est retenu par l'eau tandis que la caféine est dissoute par le chloroforme. Un traitement direct du thé en poudre par le chloroforme ne donne d'ailleurs aucun résultat satisfaisant.

D'après MM. *Cazeneuve* et *Biétrix,* on obtient par cette méthode une caféine résineuse qu'il est impossible de purifier par le noir animal, celui-ci ayant le pouvoir de retenir la caféine au point de causer une perte de 20 %.

De plus le thé lavé pendant trois heures à chaud par le chloroforme dans un digesteur, n'abandonne pas toute la caféine. Le thé ainsi traité, repris par la moitié de son poids de chaux éteinte puis séché au bain-marie et épuisé par le chloroforme donne encore un peu de caféine, ce qui prouve que la caféine n'est pas totalement à l'état libre ou à l'état de tannate et que la chaux est indispensable pour la mettre complètement en liberté.

En 1887, MM. *Paul* et *Cownley* ont proposé la méthode suivante :

Le café réduit en poudre fine est mélangé à de la chaux humide et épuisé par de l'alcool. Celui-ci étant évaporé, le résidu sec est additionné d'un peu d'eau et de quelques gouttes d'acide sulfurique dilué qui transforme en sulfate la petite quantité de chaux que le liquide retient. Le liquide refroidi est filtré, il est à peu près exempt de matières grasses. Son évaporation donne de la caféine cristallisée. On peut préférablement aussi agiter la liqueur avec du chloroforme et évaporer le chloroforme pour avoir la caféine.

L'originalité de cette méthode consiste surtout dans la substitution de l'alcool au chloroforme en qualité de dissolvant. Les auteurs ont en effet réalisé quelques expériences tendant à prouver que le chloroforme ne peut enlever toute la caféine d'un mélange de thé et de chaux ou même de magnésie, tandis que l'alcool permet de rendre complète cette extraction.

C'est ainsi qu'en opérant sur un thé de Java à 3.78 °/₀ de caféine les auteurs ont obtenu les résultats suivants :

	Caféine °/₀
1°. 5 gr. de thé + 2 gr. de chaux — Epuisement au $CHCl^3$.	1.30
2°. 5 gr. — + 2 gr. de magnésie — .	2.06
3°. 5 gr. — + 2 gr. de chaux — Epuisement à l'alcool .	3.78
4°. 5 gr. — + 2 gr. de magnésie — .	3.76

Dans une autre expérience un mélange de 0 gr. 25 de caféine sèche et de 1 gr. de chaux a été mouillé puis séché et enfin soumis à l'action du chloroforme bouillant dans un percolateur ; la solution chloroformique a donné après évaporation un résidu de 0 gr. 182, ce qui représente une différence de 27.2 °/₀. L'alcool bouillant a d'ailleurs enlevé le restant de l'alcaloïde. Dans une autre expérience avec 0 gr. 258 de caféine et 1 gr. de magnésie on a obtenu 0 gr. 256 de caféine, c'est-à-dire, seulement 0,8 °/₀ de moins que la teneur totale.

Les auteurs en tirent les conclusions suivantes :

La chaux a la propriété de retenir la caféine quand on emploie le chloroforme pour l'enlever et les expériences servent encore à établir ce fait que dans l'extraction avec le chloroforme, on obtient plus de caféine avec un mélange de thé et de magnésie qu'avec un mélange de thé et de chaux.

Ces conclusions ne furent pas adoptées sans contestation. Dans un travail tout récent (1896), MM. *Petit* et *Terrat* ont repris la question.

Ils ont montré que pour obtenir la totalité de la caféine du thé, il fallait que le mélange demeurât constamment humide pour l'épuisement par le chloroforme et ils ont établi que la présence ou l'absence d'eau influait seule sur les rendements. C'est ainsi que dans le procédé de MM. Paul et Cownley les résultats sont meilleurs avec l'alcool à 60° ou à 80° qu'avec l'alcool à 98°.

MM. Petit et Terrat nient en même temps l'utilité d'un alcali pour obtenir la totalité de la caféine du thé et proposent, comme étant le meilleur, le procédé jadis présenté par MM. Legrip et Petit, auquel ils ont fait subir quelques légères modifications.

On prend 25 gr. de thé finement pulvérisé, on le traite par trois fois son poids d'eau bouillante, on laisse en contact pendant un quart d'heure en agitant de temps en temps et on évapore le mélange ainsi obtenu au bain-marie jusqu'à ce que, sans donner lieu à un écoulement de liquide, le thé pressé entre les doigts laisse encore suinter l'eau. On introduit ce thé très humide dans une allonge, on tasse assez fortement et on épuise par le chloroforme. On continue l'épuisement jusqu'à ce que le résidu laissé par le chloroforme, repris par l'eau bouillante, filtré, ne donne ni précipité ni louche par l'addition d'une solution de tannin. On distille le chloroforme, on reprend le résidu par l'eau bouillante, on filtre sur un papier mouillé, on lave avec soin et on évapore la solution au bain-marie.

Dans le cas où le produit obtenu est souillé de matières

étrangères, les auteurs emploient le procédé de purification indiqué en 1893 par MM. Grandval et Lajoux, dont nous allons maintenant exposer la méthode.

Dans le but d'éviter les inconvénients signalés par MM. Paul et Cownley relativement au pouvoir que possèderait la chaux de retenir la caféine, MM. *Grandval* et *Lajoux* ont proposé en 1893 un procédé de dosage de la caféine dans lequel la chaux est remplacée par l'ammoniaque et qui renferme un procédé de purification de la caféine donnant de bons résultats.

La drogue étant pulvérisée assez finement et sans résidu, on en prend 5 grammes qu'on arrose du mélange suivant :

Ether à 66°.............	5 grammes.
Ammoniaque off^{le}........	1 d°

On agite ce mélange et on le verse immédiatement sur la poudre, puis l'on triture avec un petit pilon de verre et on introduit le tout en le tassant fortement dans un digesteur à épuisement continu. L'opération qui se fait avec 50 cc. de chloroforme est terminée quand ce dissolvant ne laisse plus de résidu sur un verre de montre.

On distille le chloroforme, et cette opération terminée on chauffe le résidu au bain-marie jusqu'à disparition complète de l'odeur du chloroforme.

Le résidu étant parfaitement sec on lui ajoute 1 cc. d'acide sulfurique officinal à 1/10 que l'on promène sur les parois du ballon ct on laisse pendant quelques minutes en contact. Cette opération est nécessaire pour obtenir une caféine incolore.

Le résidu ainsi acidulé est épuisé par l'eau bouillante, employée par petites quantités à la fois. Chaque portion du liquide est versée sur un petit filtre de papier Berzélius, sans pli, préalablement humecté d'eau. Le lavage doit être continué jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par

l'addition d'une solution cencentrée de tannin réactif sensible à 1/2000, d'après MM. Heckel et Schlagdenhaufen.

Pendant la filtration qui élimine les matières grasses et résineuses ainsi que la chlorophylle (quand il y en a), il faut tenir l'entonnoir fermé avec une plaque de verre.

Le liquide est à peine jaunâtre, ou bien est sursaturé d'ammoniaque, puis évaporé à sec au bain-marie. La matière colorante passée dans la solution sulfurique contracte, avec le sulfate d'ammoniaque formé, une sorte de combinaison que ne dissout pas le chloroforme. Il ne reste plus qu'à traiter par ce dissolvant, qui enlève la caféine, qu'on obtient par évaporation lente et sans ébullition en cristaux incolores ou possédant une teinte très légère.

Quand on opère sur la noix de kola, la solution chloroformique résultant de l'épuisement est jaunâtre ou du moins ses premières portions possèdent cette teinte, les suivantes sont incolores, mais l'épuisement doit quand même être continué, la décoloration de la liqueur ne correspondant pas à l'épuisement total.

Quand on reprend par l'acide sulfurique à 1/10 et l'eau bouillante on sépare diverses substances qui sont dans le cas du thé : de la chlorophylle et, s'il s'agit du café vert ou de la noix de kola, des matières grasses et colorantes.

Si l'on opère sur du café torréfié le procédé doit être modifié, la liqueur aqueuse sulfurique étant très brune est alcalinisée avec un peu de soude et agitée trois fois dans une boule à décanter avec du chloroforme qui, par évaporation, donne de la caféine.

Ce procédé avec ou sans la dernière modification peut, d'après les auteurs, être d'une application générale dans l'extraction des alcaloïdes.

Avant de terminer ce qui concerne les méthodes du premier groupe, il convient de résumer l'intéressant mémoire sur les Kolas, publié en 1896, par M. *Carles*.

Sur un échantillon moyen de noix, pulvérisé et passé au tamis de soie, nº 120, on prélève 10 gr. de matière qu'on ajoute à 1 gr. de chaux hydratée préalablement délayée dans 20 gr. d'alcool à 80°. Après avoir mélangé intimement on évapore au bain-marie jusqu'à réduction du poids du mélange à 13 gr. 50-14 gr. On place dans un mortier, on écrase les grumeaux et on introduit la poudre dans un ballon de 100 cc. surmonté d'un tube à gaz de un mètre. Pour effectuer l'épuisement, l'auteur ajoute dans le ballon, au mélange kola calcaire, 35 cc. d'un dissolvant composé de :

Chloroforme.	20 gr.
Alcool à 93-94°	100 gr.

Le ballon est chauffé au bain-marie d'abord fortement pour atteindre la température convenable, puis plus doucement afin d'éviter l'afflux. Au bout d'une heure on laisse refroidir et on filtre sur un filtre Berzélius sans pli de 9 cm. de diamètre. Le tourteau enlevé, on recommence l'épuisement 3 fois avec 35 cc., 30 cc., 20 cc., du dissolvant composé. On évapore au bain-marie les solutions réunies en ayant soin de laisser la matière sur le feu jusqu'à ce qu'elle soit boursouflée, puis on effectue l'épuisement en employant 1° 10 cc. d'eau bouillante aiguisée de 4 à 6 gouttes d'acide sulfurique à 1/10. 2° 6 cc. d'eau bouillante pure. 3° 5 cc. d'eau bouillante pure.

On fait passer toutes ces liqueurs à travers un petit filtre mouillé sans pli de 4 cm. de diamètre et on dessèche à 100° jusqu'à poids constant.

Quand on a bien opéré, les alcaloïdes sont toujours incolores et sans résidu incombustible.

M. Carles a constaté que sans chaux on obtenait toujours un rendement trop faible, par exemple 16 ou 17 % au lieu de 20. Quand on opère avec l'ammoniaque on éprouve également cette perte. La chaux a de plus sur l'ammoniaque

l'avantage de donner des alcaloïdes toujours incolores. 1 gramme est plus que suffisant pour décomposer la kolanine qui seule réclame l'action des alcalis.

D'après M. Carles le rôle des alcalis est complexe. Il est chimique et mécanique. 1° chimique : parce qu'ils dissolvent et décomposent le rouge de kola ou kolanine sur lequel l'eau et le chloroforme n'ont qu'une prise à peine sensible. 2° mécanique : parce qu'ils détruisent la texture cornée de la kola, augmentent son volume et en la rendant plus perméable à l'action du chloroforme assurent mieux la répartition intégrale de la caféine. C'est pour ces dernières raisons, toutes choses égales d'ailleurs, que les noix torréfiées s'épuisent toujours plus vite que les noix crues.

M. Carles préconise sa méthode comme étant supérieure à celle indiquée par *MM. Heckel et Schlagdenhaufen* à laquelle nous allons consacrer quelques lignes. Cette méthode consiste à traiter par le chloroforme à chaud, dans un digesteur, un mélange de chaux, d'eau et de kola en poudre fine préalablement desséchée au bain-marie. Le résidu de la distillation du chloroforme est repris par l'eau bouillante, la solution filtrée et évaporée à sec donne la caféine mélangée de théobromine. La séparation de ces deux alcaloïdes se fait par le benzène dans lequel la théobromine est insoluble.

Ce procédé est analogue à celui prescrit, pour l'essai du thé et du café, par M. Cazeneuve.

Méthodes du 2me Groupe

Dans ces méthodes on fait agir sur la substance naturelle l'eau chaude pour en extraire la caféine. La solution aqueuse obtenue est soumise à une série de traitements ayant pour but de séparer les matières étrangères de l'alcaloïde qui est finalement isolé dans un état de pureté suffisant pour pouvoir être dosé.

Ce groupe couprend les méthodes de MM. Domergue et Nicolas, Dvorkovitch, Guillot, Macquaire, Delecour.

Les avantages de la méthode de *Domergue* et *Nicolas* consistent dans la rapidité et la pureté relative du produit obtenu.

On prend 5 gr. de feuilles de thé grossièrement pulvérisées. que l'on fait bouillir pendant quelques minutes dans 50 à 60 gr. d'eau distillée. A cette liqueur bouillante et fortement colorée on ajoute 100 cc. d'une solution d'acétate mercurique à 3 %; après une nouvelle ébullition de quelques instants, on jette le tout sur un filtre mouillé et l'on épuise par l'eau bouillante jusqu'à ce que l'eau de lavage passe incolore.

On obtient en tout 300 cc. de liquide que l'on évapore au bain-marie ; quand le volume du liquide atteint 20 à 25 cc., on ajoute 2 gr. de magnésie calcinée et 15 gr. de verre pilé ou de sable quartzeux calciné et lavé. Le mélange est desséché complètement au . bain-marie et la masse obtenue est épuisée dans l'appareil de Soxhlet au moyen d'un mélange à poids égaux de benzine et de chloroforme. Le résidu évaporé laisse la théine blanche mais amorphe, souillée seulement par une très faible quantité de matière cireuse. On peut d'ailleurs purifier le produit en reprenant par l'eau bouillante qui laisse déposer la caféine par évaporation. D'après les auteurs, 3 ou 4 heures suffisent pour mener à bien cette opération, d'autant plus que l'on peut sans inconvénient évaporer à feu nu la majeure partie des 300 cc.

La méthode de *Dvorkovitch* présente d'après l'auteur une exactitude rigoureuse. Voici en quoi elle consiste.

Sur 10 gr. de thé finement pulvérisé, on jette 200 cc. d'eau bouillante, on laisse infuser 5 minutes, on décante et on recommence deux fois cette opération, ce qui fait en tout 600 cc. de liquide. Puis on verse de nouveau sur le thé 200 cc. d'eau qu'on chauffe jusqu'à ce qu'elle commence à se colorer, on décante et on répète cette opération une deuxième fois.

On obtient ainsi 400 cc. de liquide qu'on réunit à l'infusion déjà obtenue, ce qui fait en tout 1 litre.

Cette dissolution est agitée à trois reprises avec de l'éther de pétrole qui s'empare d'une matière colorante et de graisses contenues dans le thé. On prend 600 cc. du liquide traité par l'éther de pétrole, quantité correspondant à 6 gr. de thé et on y verse 100 cc. d'eau de baryte à 4 °/₀. On agite et on filtre. 583 cc. du liquide filtré, correspondant à 5 gr. de thé, sont additionnés de 100 cc. d'une solution de chlorure de sodium à 20 °/₀.

La théine libre est extraite du liquide par le procédé suivant :

A un volume déterminé de chloroforme, on ajoute un volume égal de solution extractive, on agite vivement et on sépare le liquide aqueux ; au chloroforme qui vient déjà de servir, on ajoute de nouveau son volume de liquide riche en théine et on procède comme pour la première portion et ainsi de suite.

Le liquide aqueux privé d'une partie de la théine qu'il renfermait, est traité une 2e et une 3e fois de la même manière par une égale quantité de chloroforme pur. Après le 3e traitement au chloroforme il ne contient plus de théine. Dans les conditions de l'opération il faut environ 400 grammes de chloroforme pour épuiser les 583 cc. de solution.

La solution chloroformique est soumise à la distillation et abandonne la théine à l'état de pureté absolue sous forme de belles aiguilles parfaitement blanches, il suffit de la sécher à 100° et de la peser.

M. Macquaire, qui a publié en 1896 une remarquable étude sur le maté, après avoir étudié un certain nombre de procédés de dosage de la caféine dans cette substance, s'est arrêté au suivant qui lui a fourni les meilleurs résultats.

On dose la caféine dans l'extrait aqueux obtenu par épuisement du maté par l'eau distillée bouillante. Pour cela,

cet extrait redissous dans l'eau distillée est additionné d'un excès notable d'ammoniaque ; la liqueur verte et très limpide est agitée, dans un appareil à boule muni d'un robinet, avec du chloroforme. Celui-ci étant séparé, on agite deux autres fois avec du chloroforme. Les solutions chloroformiques très peu colorées, sont évaporées à siccité, le résidu repris par l'acide sulfurique à 1/10 à chaud ; les solutions acides filtrées et évaporées à sec. Enfin ce dernier résidu repris par du chloroforme a fourni de la caféine pure.

M. Guillot (1893) fait bouillir avec de l'eau et de la chaux éteinte, la substance pulvérisée et préalablement desséchée s'il s'agit de café vert. La caféine dissoute par l'eau est enlevée par des épuisements méthodiques pratiqués à plusieurs reprises (4 fois) avec du chloroforme. Ce liquide abandonne par évaporation la caféine.

Enfin, tout récemment, 1896, M. *Delecour* a proposé le procédé suivant :

Faire bouillir pendant dix minutes dans un ballon jaugé de 100 cc., 2 gr. de matière (thé, café) avec 80 à 90 cc. d'eau distillée. Laisser refroidir, ajouter 4 cc. de sous-acétate de plomb, compléter à 100 cc., agiter, filtrer. Prendre 50 cc. du liquide filtré et agiter dans une boule avec du chloroforme, après avoir ajouté 10 à 15 gouttes d'acide acétique. Faire quatre traitements avec chaque fois 25 cc. de chloroforme et évaporer lentement afin d'éviter l'entraînement de la caféine, enfin peser le résidu sec.

Méthodes du 3e groupe

Dans les méthodes du 3e groupe, on épuise la substance seule ou mêlée à un alcali (chaux, magnésie) avec une solution aqueuse d'un sel à acide organique (Benzoate ou salicylate de

sodium) et on épuise par le chloroforme à froid le soluté obtenu.

Dans le procédé de M. *Herlant*, on ajoute au thé ou au café (10 gr.) de l'eau et 1 gr. de chaux éteinte, on triture le mélange puis l'excès d'eau étant enlevé au bain-marie, on mélange avec du sable et on tasse dans une allonge à épuisement assez grande pour laisser un certain volume vide à la partie supérieure. On verse dans l'allonge une solution chaude de benzoate de sodium à 5 °/₀, on bouche et on laisse en contact 12 heures. On fait alors couler le restant du liquide en débouchant. Il est nécessaire de recommencer la même opération jusqu'à employer 200 cc. de la solution de benzoate pour 10 gr. de produit. On filtre s'il y a lieu, on rend alcalin par le carbonate de sodium et on épuise par le chloroforme à froid. Il faut s'assurer que le dernier épuisement n'enlève plus rien.

La caféine obtenue est très propre.

M. Tanret a montré, qu'à poids égal, le salicylate de sodium dissout plus de caféine que le benzoate.

M. *Gorges* a institué un procédé de dosage fondé sur cette propriété.

Après avoir finement pulvérisé une partie de l'échantillon, peser 5 gr. de la poudre et le mélanger à du sable fin, Lixivier le mélange avec une solution de salicylate de sodium à 1/100 jusqu'à complet épuisement, soit lorsque le liquide passe incolore. Réduire le liquide écoulé à 50 cc. environ, par évaporation au bain-marie et filtrer dans une boule à décanter. Après lavage du filtre avec la solution salicylée, extraire la caféine par le chloroforme. Après 3 ou 4 traitements suivis chaque fois de décantation, distiller le chloroforme ou le laisser évaporer spontanément. La caféine obtenue est absolument blanche et nullement souillée de produits étrangers.

DEUXIÈME PARTIE

Etude critique
des méthodes de dosage et établissement
d'un procédé de dosage de la caféine dans le café

Chapitre I

Avant d'entreprendre l'étude critique des procédés de dosage de la caféine dans le café, j'ai été amené à examiner quelques propriétés de la caféine sur lesquelles les auteurs ne paraissent pas d'accord. Je vais exposer ici les résultats que j'ai obtenus sur ce sujet en même temps que je rappellerai les propriétés de la caféine de nature à intervenir dans le dosage de cette substance.

I. *Action de la chaleur.* — Le point de fusion de la caféine est incertain. Strecker donne 234-235°. Commaille 228-230°. Le Codex admet le nombre 234 pour la caféine anhydre. Ce corps bout à 284° d'après Strecker. J'ai observé que la caféine est susceptible de se sublimer à des températures bien inférieures à son point d'ébullition, notamment vers 150°. Cette sublimation a lieu sans altération, sauf quand la caféine n'est pas pure ou quand l'on opère sur des quantités un peu considérables.

La caféine qui cristallise anhydre des dissolvants neutres,

entraine quand elle se sépare de l'eau une molécule de ce corps dont elle se sépare à une température qui est loin d'être bien établie. Certains auteurs prétendent que l'élimination est complète à 110°. D'autres prétendent que la température de 150° est à peine suffisante pour obtenir ce résultat.

J'ai tenté de faire disparaître ces divergences d'opinion en soumettant la caféine hydratée à l'action de la chaleur et en dosant l'azote dans les produits obtenus à diverses températures.

J'ai fait cristalliser dans l'eau de la caféine du commerce. Les cristaux obtenus ont été essorés puis séchés à l'air libre pendant une semaine. Le corps ainsi préparé a donné à l'analyse la caféine hydratée étant $C^8 H^{10} Az^4 O^2 H^2 O$

	trouvé	calculé
Azote °/₀	26.37	26.41

Ce corps commence à perdre de l'eau vers 50-55° ; si l'on continue à chauffer, la perte augmente ; vers 110° elle est de 6.93 °/₀. Or, pour que la caféine soit complètement déshydratée, cette perte devrait être de 8.49 °/₀.

A 150° la caféine perd une nouvelle portion de son eau de cristallisation mais il y a en même temps volatilisation et l'on ne peut évaluer par pesée la perte d'eau.

	Caféine séchée à		Théorie pour la caféine	
	110°	150°	anhydre	hydratée
Azote......	27.9	28.30	28.81	26.41

On peut donc conclure de ces expériences que l'élimination de la molécule d'eau de la caféine hydratée n'est pas complète même à la température de 150°. La caféine est d'ailleurs volatile à cette température tandis qu'à 110° la caféine anhydre ne varie pas sensiblement de poids.

M. Pückner, dans un travail pnblié récemment, admet que la caféine hydradée, abandonnée sur l'acide sulfurique jusqu'à poids constant, perd la totalité de son eau.

II. *Entraînement de la caféine par la vapeur d'eau.* — J'ai examiné si la caféine était susceptible d'être entraînée par la vapeur, c'est-à-dire si l'évaporation d'une solution de caféine au bain-marie pouvait s'effectuer sans perte de produit. J'ai chauffé au bain-marie o gr. 508 de caféine hydratée en dissolution dans 250 cc. d'eau. Après évaporation et dessiccation à 110°, jai retrouvé o gr. 4725 de caféine. La perte o gr. 0355, soit 6.99 °/₀, correspondant sensiblement à la perte éprouvée par la caféine hydratée (6.93 °/₀) quand elle a été soumise à la température de 110°.

On peut donc admettre qu'il n'y a pas entraînement de caféine par la vapeur d'eau au bain-marie on que la perte subie dans ces conditions est de l'ordre des erreurs d'expérience (0,03 °/₀).

III. *Action des alcalis sur la caféine.* La caféine, chauffée avec de la potasse en fusion, fournit de la méthylamine. Avec la chaux sodée, on obtient de l'ammoniaque qui se dégage et un résidu formé de carbonate et de cyanure de sodium. La présence de ce dernier corps permet de distinguer la caféine de divers alcaloïdes : pipérine, morphine, cinchonine, quinine, parmi les produits de décomposition desquels il n'a pas été signalé.

Chauffée à l'ébullition avec de l'hydrate de baryte ou de la potasse alcoolique, la caféine est transformée en caféidine.

$$C^8 H^{10} Az^4 O^2 + H^2 O = CO^2 + C^7 H^{12} Az^4 O$$

En ce qui concerne la chaux, les auteurs ne sont pas d'accord. Allen prétend que la chaux décompose la caféine, tandis que M. Biétrix, par exemple, affirme le contraire et

nie la production d'ammoniaque dans ces conditions. Afin de me rendre compte de la valeur de cette décomposition, la supposant possible, j'ai effectué les expériences suivantes.

On fait bouillir pendant une heure un mélange de :

Caféine.	2 gr.
Chaux éteinte.	20 gr.
Eau	200 cc.

On recueille les produits de la distillation dans 10 cc. d'acide sulfurique décinormal. Cet acide a été ensuite titré à nouveau au moyen d'une solution décinormale de soude. L'ammoniaque a saturé 1 cc. 3 d'acide sulfurique, ce qui correspond à un dégagement de 0,0022 d'ammoniaque. Si l'on prend l'ammoniaque comme terme ultime de la transformation de la caféine sous l'influence de la chaux et si l'on suppose que tout l'azote de ce corps est passé à l'état d'ammoniaque, la perte en caféine serait dans les conditions mentionnées ci-dessus, et pour une ébullition d'une heure, de 0 gr. 0062 pour 2 gr. de caféine, soit une perte de 3 pour 1000. Au bout d'une heure le dégagement d'ammoniaque n'est pas terminé, ce dont on peut s'assurer en recueillant dans un tube refroidi une portion du liquide distillé, lequel présente les réactions de l'ammoniaque.

Une même expérience destinée à servir de témoin a été faite sur 20 gr. de chaux et 200 cc. d'eau, sans caféine. Les produits de la distillation recueillis pendant une heure dans 10 cc. d'acide sulfurique décinormal n'ont saturé que 0 cc. 1 de cet acide. La liqueur distillée ne présente pas les réactions de l'ammoniaque.

Il résulte de ces faits que la caféine en solution dans l'eau est décomposée par la chaux à 100°. Il se dégage lentement, mais d'une façon continue de l'ammoniaque.

La même série d'essais a été répétée avec la magnésie. Le dégagement d'ammoniaque est extrêmement faible. La présence de ce corps est à peine mise en évidence par le réactif de

Nessler. Le titrage alcalimétrique de l'acide, pendant lequel on a reçu le liquide distillé pendant une heure, n'accuse aucun dégagement d'ammoniaque.

On en conclut que si la magnésie n'agit pas sur la caféine il n'en est pas de même de la chaux et ce corps ainsi que la baryte amène la décomposition de la caféine en présence de l'eau à 100°. Avec la baryte la décomposition ne se borne pas à la production de caféidine. Les termes ultimes de la réaction sont les acides carbonique et formique, l'ammoniaque, la méthylamine et la sarcosine ou méthylglycocolle.

On remarque que le dosage de l'ammoniaque ne donnerait pas une mesure exacte de la décomposition de la caféine en présence de la baryte, puisqu'une portion de l'azote de la caféine est retenue à l'état de sarcosine.

En l'absence de faits plus précis concernant l'action de la chaux, la seule présence de l'ammoniaque montre qu'il y a décomposition, mais la quantité d'ammoniaque obtenue ne peut être considérée comme donnant la mesure d'un phénomène dont les diverses phases ne sont pas exactement connues.

IV. *Action des acides. Instabilité des sels.* — L'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique sont sans action sur la caféine à 200°. Les acides étendus dissolvent la caféine, les bases en solution aqueuse ne la précipitent pas de ses solutions ; la caféine étant plus soluble dans les alcalis étendus que dans l'eau pure.

La caféine est-elle susceptible de s'unir aux acides pour donner des sels stables ; en un mot jouit-elle des propriétés ordinaires des alcaloïdes.

M. Tanret, qui a fait de nombreux travaux sur ce sujet, s'exprime ainsi : « Les propriétés alcaloïdiques de la caféine sont extrêmement faibles, c'est ainsi que sa réaction est parfaitement neutre au papier de tournesol et que les réactifs ordinaires des alcaloïdes : l'iodure double de mercure et de potassium et le réactif de Bouchardat ne la précipitent que si ses solutions sont très chargées. N'étant pas alcaline la caféine

est incapable de neutraliser la plus petite quantité d'acide et si elle forme des sels avec certains acides, ces sels sont loin d'être aussi stables que ceux de la plupart des autres alcaloïdes. »

L'éminent chimiste en conclut que les acides organiques ne donnent pas de sels avec la caféine. Avec les acides minéraux on peut au contraire obtenir des sels définis ; le chlorhydrate et le bromhydrate se présentent en très beaux cristaux mais ils sont peu stables et se décomposent dans l'eau et à l'air libre.

Par contre, M. Tanret a remarqué qu'en présence du benzoate, du cinnamate, du salicylate de sodium, la caféine se dissolvait dans très peu d'eau et formait ainsi des sels doubles très solides et très riches en caféine.

Le cinnamate de sodium se combine à la caféine à équivalents égaux, avec le benzoate il faut deux équivalents pour un de caféine. On trouve d'ailleurs, dans les auteurs, la description de nombreux sels de caféine, dont quelques-uns sont utilisés en thérapeutique.

V. *Solubilité de la caféine. Partage entre les dissolvants.* — Malgré le peu d'affinité de la caféine pour les acides on a cependant observé que l'action des dissolvants s'exerçait plus difficilement en liqueur acide qu'en liqueur alcaline, même lorsqu'on emploie le chloroforme qui paraît être le meilleur dissolvant de la caféine, comme le montre le tableau ci-dessous dû à Commaille.

	à 15-17° — CAFÉINE		à l'ébullition — CAFÉINE	
	hydratée	anhydre	hydratée	anhydre
Chloroforme	»	12.97	»	19.02
Alcool à 85°	2.51	2.30	»	»
Eau	1.47	1 35	49.73	45.55
Alcool absolu	»	0.61	»	3.12
Éther	»	0.0437	»	0.36
Sulfure de carbone	»	0.0585	»	0.454
Essence de pétrole	»	0.025	»	»

M. Pückner, qui a repris dernièrement l'étude de la marche de l'extraction par le chloroforme de la caféine en solution dans l'eau acidulée sulfurique à 1/10 (en poids puis en volume), a obtenu des résultats qui montrent la difficulté que présente cette extraction lorsque la solution est fortement acide. Ses résultats diffèrent cependant de ceux obtenus par M. Spencer puis par M. Gomberg pour se rapprocher de ceux publiés par Allen.

M. Spencer prétend qu'il faut effectuer 7 épuisements par le chloroforme pour que l'extraction soit complète. Selon Allen un premier épuisement élimine déjà 70 à 85 °/₀ de la caféine totale et après le 4e traitement l'extraction est totale. M. Gomberg prétend n'avoir obtenu que 34.85 °/₀ de caféine après 10 épuisements. En répétant ces derniers essais M. Pückner a obtenu au bout de 3 épuisements 90 °/₀ de caféine. Les chiffres de ce dernier auteur montrent la difficulté que présente l'extraction, par le chloroforme, de la caféine en solution fortement acide.

« Les sels de caféine étant dissociés par l'eau, on admettait que le chloroforme peut extraire la totalité de la caféine d'une solution acide. Or le degré de dissociation des sels de caféine étant inversement proportionnel au degré d'acidité de la solution, on peut prévoir qu'il sera très difficile d'extraire l'alcaloïde d'une solution acide et qu'il y a par conséquent tout avantage à opérer en liqueur alcaline. »

J'ai essayé de déterminer le coefficient de partage de la caféine entre le chloroforme et l'eau chargée de salicylate de sodium et j'ai trouvé que ce dernier dissolvant cédait au chloroforme, après un premier traitement à volumes égaux, environ 91 °/₀ de la caféine totale. En doublant la proportion de salicylate, on ne change rien au résultat.

J'avais pensé à l'aide du coefficient de partage, déterminé avec précision, pouvoir instituer une méthode rapide de dosage de la caféine dans le café, malheureusement les chiffres ne sont plus les mêmes quand on opère sur des produits naturels

et la quantité de caféine cédée après un premier traitement du café par le salicylate de sodium en solution aqueuse n'est plus de 91 % mais seulement de 65 %. Cette méthode ne présente donc aucune garantie.

L'épuisement des solutions salicylées est d'ailleurs extrêmement long et les émulsions qui se produisent fréquemment ne sont pas de nature à faciliter cette opération.

Dans mes essais, j'ai constaté qu'il fallait effectuer environ 6 épuisements au chloroforme pour obtenir une extraction complète, c'est-à-dire pour que les dernières portions du dissolvant n'enlèvent plus rien. Il faut également faire remarquer qu'il est indispensable d'opérer en liqueur nettement alcaline, car le salicylate de sodium du commerce contient fréquemment de l'acide salicylique libre et on sait que cet acide est soluble dans le chloroforme.

Chapitre II

J'arrive maintenant à l'étude critique des diverses méthodes de dosage de la caféine.

Je rappellerai d'abord les difficultés que présente la dessiccation de la caféine hydratée sous l'influence d'une élévation de température. Il est donc préférable de peser la caféine après cristallisation dans le chloroforme, sinon il faut après l'évaporation du dissolvant aqueux maintenir la caféine hydratée sur l'acide sulfurique jusqu'à poids constant. Cette précaution n'est d'ailleurs jamais inutile ; la caféine extraite par le chloroforme subissant presque toujours, dans ces conditions, une perte du reste très légère.

J'ai établi d'autre part, que si l'on emploie un alcali pour faciliter l'extraction de la caféine, il faut préférer la magnésie à la chaux, cette dernière provoquant la décomposition de la caféine, avec production d'ammoniaque, en présence de l'eau à 100°.

C'est surtout à propos du procédé de M. Guillot que cette remarque peut présenter de l'intérêt. En effet la proportion de chaux employée dans cette méthode est beaucoup trop considérable ainsi que l'ont déjà fait remarquer, à la Société de Pharmacie, MM. Bürcker et Barillé.

M. Biétrix attribue à la chaux la propriété de retenir certains principes étrangers et de contribuer ainsi à la purification de la caféine.

Il nous a semblé, en ce qui concerne le café, que la magnésie jouissait de ce pouvoir à un degré beaucoup plus considérable. Enfin, quand on opère sans aucun alcali, ce qui

est le cas de M. Petit, le produit final obtenu est très impur et si l'on veut le purifier par la méthode de MM. Grandval et Lajoux, le procédé devient extrêmement pénible et le résultat incertain. Le procédé Commaille, modifié par M. Cazeneuve, donne des nombres trop forts si l'on pèse la caféine brute et trop faibles si on la purifie par la méthode de MM. Grandval et Lajoux.

La méthode indiquée par ces deux auteurs, appliquée intégralement, donne un produit d'aspect satisfaisant, mais les résultats paraissent un peu faibles comparés à ceux obtenus avec les méthodes du 3e groupe.

Le procédé de MM. Paul et Cownley, ainsi que l'ont déjà constaté MM. Cazeneuve et Biétrix, est trop long pour entrer dans la pratique.

La méthode de MM. Domergue et Nicolas fournit un produit légèrement souillé de matières étrangères, cependant elle donne des résultats satisfaisants dans la plupart des cas et présente l'avantage d'être assez rapide.

M. Delecour a indiqué récemment un procédé de dosage à peu près analogue mais dans lequel l'épuisement par le chloroforme se fait à froid. La quantité de substance sur laquelle opère l'auteur fournit une quantité de caféine (1 à 2 centigr.) vraiment trop faible pour qu'on puisse en déduire des chiffres présentant quelque garantie, cela est d'autant plus regrettable que la méthode est rapide et fournit un produit propre.

Dans le procédé de M. Dvorkovitch présenté pour le thé, il est préférable d'employer, quand il s'agit du café, de la baryte à 1 °/₀ et du chlorure de sodium à 5 °/₀ au lieu de baryte à 4 °/₀ et de chlorure de sodium à 20 °/₀. Ces modifications ont pour but d'éviter les émulsions lors de l'épuisement qui se fait alors assez rapidement et sans inconvénient.

Comme dans le procédé de MM. Domergue et Nicolas, il est bon de reprendre par l'eau la caféine obtenue afin de la purifier. Ceci entraîne la dessiccation de la caféine sur l'acide

sulfurique jusqu'à poids constant et introduit des complications qui diminuent la valeur de ces deux méthodes.

Le procédé indiqué par M. Macquaire pour le maté donne avec le café un produit propre, mais le rendement est faible et les difficultés d'épuisement assez considérables par suite de la richesse du café en matières grasses, rendent ce procédé très pénible dès l'abord.

Dans le procédé Herlant il y a lieu de remplacer la chaux par la magnésie pour les raisons développées plus haut et le benzoate par le salicylate, ce dernier sel dissolvant à poids égaux plus de caféine que le premier. On sait en effet, d'après M. Tanret, que pour dissoudre 2 gr. 12 de caféine il faut

2 gr. 88 de benzoate de sodium
1 gr. 70 de cinnamate de sodium
1 gr. 60 de salicylate de sodium.

En suivant les indications de M. Herlant il a fallu pour obtenir la même quantité de caféine en opérant sur 10 gr. de café : 200 cc. de benzoate de sodium à 5 °/₀, soit 4 épuisements effectués en 48 heures, ou bien 100 cc. de salicylate à 5 °/₀ et 2 épuisements effectués en 24 heures.

Café	Dissolvant	Temps	Caféine obtenue
$10^{gr}230$	210^{cc} Benzoate	48^{h}	$0^{gr}1440$
$10^{gr}090$	110^{cc} Salicylate	24^{h}	$0^{gr}1425$

Au mois de juillet dernier M. Gorges a également préconisé l'emploi du salicylate de sodium. Sa méthode consiste à lixivier 5 gr. de café en poudre fine avec une solution de salicylate de sodium à 1 °/₀. Pour rendre l'épuisement complet nous avons dû employer environ 500 cc. de cette solution. On concentre ensuite jusqu'à 50 cc. et on épuise par le chloroforme à froid dans une boule à décanter.

L'inconvénient des méthodes de M. Herlant et de M. Gorges réside dans la difficulté qu'il y a d'épuiser les solutions par le chloroforme sans produire d'émulsion.

M. Gorges les évite à vrai dire en opérant dans une boule de petite dimension entièrement remplie, mais l'avantage qu'on en retire est malheureusement compensé par l'augmentation de la durée de l'opération.

En dehors de ces considérations, ces deux procédés fournissent de bons résultats et la caféine obtenue est sensiblement pure surtout quand on opère en présence de magnésie.

Voici les chiffres obtenus par ces diverses méthodes en se plaçant dans les meilleures conditions de précision et en opérant sur un échantillon de café en cerises d'Haïti, décortiqué, broyé et séché à 100° jusqu'à poids constant. La perte en eau a été de 10,02 °/₀.

Méthodes	Caféine par 100 gr. de café desséché à 110°
Gorges	1.78
Herlant (salicylate).	1.77
Domergue et Nicolas.	1.70
Dvorkovitch	1.68
Herlant (benzoate)	1.67
Grandval et Lajoux.	1.60

Soit en moyenne 1.70 pour le café desséché à 110° et en ramenant au café vert 1.53 °/₀.

Les autres méthodes que j'ai examinées ont donné des chiffres s'écartant davantage de ceux-ci.

	Caféine °/₀	
	avec la chaux	avec la magnésie
Méthode de Commaille-Cazeneuve . .	2.18	1.90

En purifiant les produits obtenus par le procédé de MM. Grandval et Lajoux, on trouve :

	Caféine %
Méthode Commaille-Cazeneuve . . .	1.20
Méthode Petit	1.30

On voit que la méthode de Commaille, modifiée par M. Cazeneuve, de même que celle de M. Petit, donnent des résultats trop forts par suite de l'impureté des produits. Si on purifie ceux-ci en suivant la méthode de MM. Grandval et Lajoux, on obtient des nombres trop faibles. De cet examen on peut tirer les conclusions suivantes :

Les méthodes du premier groupe ne donnent que des résultats incertains, sauf peut-être celle de MM. Grandval et Lajoux.

Les méthodes au benzoate et au salicylate fournissent un produit sensiblement pur mais demandent beaucoup de temps.

Le procédé de M. Dvorkovitch et celui de MM. Domergue et Nicolas donnent des résultats suffisants dans tous les cas où le manque de temps ne permet pas d'employer le procédé de M. Gorges ou celui de M. Herlant.

Les inconvénients attachés à toutes ces méthodes m'ont engagé à essayer d'instituer un procédé réunissant les avantages des autres méthodes sans présenter leurs défauts. Après de nombreux tâtonnements et l'échec de la méthode basée sur le coefficient de partage de la caféine entre le salicylate de sodium et le chloroforme, je me suis arrêté au mode opératoire dont l'exposé est contenu dans le chapitre suivant.

Chapitre III

Si l'on admet avec Payen que, dans le café, la caféine est en majeure partie combinée à l'acide chlorogénique ou cafétannique sous forme de cafétannate de caféine et de potassium, comme ce sel est à peu près insoluble dans les dissolvants neutres, par exemple l'alcool absolu, et par contre très soluble dans l'eau, on en déduit qu'il y a avantage à employer ce dernier dissolvant pour extraire la caféine du café.

Le traitement par l'eau dans un digesteur, comme l'a indiqué M. Macquaire pour le maté, présente des inconvénients avec le café, car si l'on emploie comme cet auteur l'appareil Soxhlet à siphon, quand celui-ci s'est amorcé une première fois, la liqueur mousse sans cesse et l'épuisement se fait très mal, à moins de changer l'eau du ballon chaque fois que le siphon vient de fonctionner, ce qui présente de nombreux inconvénients ; aussi est-il préférable d'employer la méthode de M. Dvorkovitch.

La solution étant ensuite évaporée à sec au bain-marie, le résidu est traité par 1 ou 2 cc. d'acide sulfurique à 1/10, puis repris par l'eau bouillante. L'extraction de la caféine peut alors se faire soit par le chloroforme à froid dans une ampoule à robinet, la solution étant rendue ammoniacale, soit en traitant par le chloroforme à chaud dans un digesteur, le résidu de l'évaporation de la solution aqueuse en présence de magnésie et de sable.

En ce qui concerne les digesteurs, je signalerai celui de

MM. Cazeneuve et Caillol, qui est très simple, peu coûteux et d'un emploi facile. L'appareil de Soxhlet à siphon peut également rendre des services, ainsi que celui imaginé par M. Etaix.

Voici, exposée avec tous les détails que comporte sa réalisation parfaite, la méthode que je propose.

On traite 10 gr. de café en poudre par 200 cc. d'eau bouillante en laissant infuser 10 minutes ; on renouvelle deux fois cette infusion. On ajoute ensuite 200 cc. d'eau et on chauffe jusqu'à ce que la liqueur commence à se colorer, après décantation on effectue dans les mêmes conditions une seconde décoction. En réunissant les liquides provenant de diverses opérations, on obtient en tout un litre de liquide.

La liqueur est séparée en deux parties égales de 500 cc., correspondant chacune à 5 gr. de café.

Après évaporation à sec au bain-marie, on ajoute 1 à 2 cc. d'acide sulfurique à 1/10 et on laisse en contact en formant avec un agitateur une sorte de bouillie. Cette pâte est ensuite traitée par l'eau bouillante par petites portions, on filtre les liqueurs et on continue cette opération jusqu'à ce que l'épuisement soit complet, ce que l'on vérifie en ajoutant une goutte d'une solution concentrée de tannin au liquide refroidi, qui, s'il ne contient plus de caféine, ne doit pas se troubler.

On peut encore appliquer une des réactions employées par M. Gaucher, notamment celle qui consiste à ajouter quelques gouttes d'une solution concentrée de vanadate d'ammonium à une solution de caféine. La présence de cet alcaloïde est mise en évidence par une coloration rouge sang assez intense. Cette réaction est du même ordre de sensibilité que la réaction au tannin, soit 1/2000. Enfin on peut se servir de la réaction mentionnée au *Codex*.

De la solution aqueuse, légèrement sulfurique, on peut extraire la caféine par deux procédés.

1° On évapore à sec en ajoutant, vers la fin de l'opération,

20 gr. de sable quartzeux lavé et 2 gr. de magnésie calcinée. Le mélange, bien sec, est placé dans un digesteur et traité par 100 gr. de chloroforme à chaud pendant 3 à 4 heures, jusqu'à ce qu'une goutte du dissolvant recueilli sur un verre de montre s'évapore sans résidu. On distille ensuite le chloroforme au bain-marie et l'on pèse le résidu.

2° La solution sulfurique est additionnée d'ammoniaque, l'épuisement se faisant mieux qu'en liqueur acide, puis agitée avec du chloroforme dans une boule à décanter, ou mieux dans un flacon bien bouché. On répète cette opération autant de fois qu'il est nécessaire, en renouvelant plusieurs fois le chloroforme (4 fois suffisent généralement, la quantité employée pouvant atteindre 500 gr.). Quand ce dissolvant n'entraîne plus rien, on distille doucement la plus grande partie du chloroforme, on décante le restant, on rince deux ou trois fois avec du chloroforme, puis les liqueurs réunies sont évaporées à l'air libre.

Ce procédé, un peu plus long que le précédent, donne de meilleurs rendements et un produit parfaitement propre.

Je ferai remarquer qu'en opérant sur 10 gr. de café on peut effectuer le procédé avec ses deux variantes ou répéter deux fois les mêmes opérations et obtenir ainsi un contrôle; enfin réunir les deux solutions chloroformiques afin de peser une quantité de caféine correspondant à 10 gr. de café.

La méthode dans laquelle on emploie le chloroforme à froid donne toujours des nombres un peu plus forts que ceux obtenus par le procédé dans lequel on épuise par le chloroforme à chaud dans un digesteur.

En résumé, la méthode que je propose comporte :

1° Epuisement par l'eau bouillante et évaporation à sec ;

2° Traitement par l'acide sulfurique ;

3° Dissolution de la caféine dans l'eau bouillante ;

4° On peut ensuite terminer le dosage de deux façons différentes :

a. Evaporation à sec en présence de sable et de magnésie suivie d'un épuisement par le chloroforme à chaud dans un digesteur.

b. Addition d'ammoniaque et épuisement par le chloroforme à froid dans une boule à décanter.

Voici quelques chiffres, les cafés ayant été au préalable desséchés à 110° :

		Nouvelle-Calédonie	Liberia	Moka
Eau		8.01	9.89	11.21
Caféine	Nouveau procédé ($CHCl^3$ à froid)	1.44	1.40	1.18
	Nouveau procédé ($CHCl^3$ à chaud)	1.36	1.30	1.08
	Méthode de Domergue et Nicolas	1.34	1.30	1.16
	Méthode de Gorges	1.40	»	»
	— de Herlant	»	1.35	»
	— de Dvorkovitch	»	»	1.12
	— de Delecour	1.40	»	»

Je me suis assuré qu'après un épuisement par l'eau le café ne contenait plus de caféine en traitant le résidu soit par le chloroforme à chaud en présence de magnésie, soit par le salicylate de sodium en solution aqueuse et le chloroforme à froid. Dans les deux cas je n'ai pu extraire de caféine en opérant sur 25 gr. de café.

Pour m'assurer que dans l'opération il n'y avait pas de perte de caféine et déterminer le degré de précision de la méthode, j'ai opéré de la façon suivante. J'ai traité 10 gr. de café par l'eau, comme il a été dit. Dans la moitié de la solution j'ai ajouté 0 gr. 1 de caféine anhydre et rien dans l'autre moitié.

Le dosage a été terminé en opérant parallèlement sur les liqueurs et j'ai extrait finalement :

de la 1re solution	0 gr. 165	de caféine
de la 2e solution	0 gr. 072	»
Différence	0 gr. 093	

La différence 0,093 correspond à la caféine ajoutée, soit 0,100. L'écart est de 0,007. Le nombre des épuisements au chloroforme n'a pas dépassé quatre en employant chaque fois 125 cc. de ce dissolvant.

Ces faits et les considérations qui en ont résulté m'ont engagé à présenter ce procédé de dosage, pensant qu'il pouvait occuper une place honorable à côté de ceux actuellement en usage.

CONCLUSION

En terminant ce travail je rappellerai brièvement les points sur lesquels je crois devoir attirer plus particulièrement l'attention.

L'examen de quelques propriétés de la caféine a donné les résultats suivants :

1° La caféine hydratée ne perd pas la totalité de son eau, même à 150°, température à laquelle elle se volatilise.

A 110° le poids de la caféine anhydre ne varie pas, tandis que la caféine hydratée éprouve une perte de poids de 6,93 °/₀.

2° La caféine n'est pas entraînée par la vapeur d'eau au bain-marie.

3° La chaux décompose la caféine en solution aqueuse vers 100° avec production d'ammoniaque. La magnésie dans les mêmes conditions ne donne lieu à aucun dégagement d'ammoniaque.

4° Le partage de la caféine entre ses dissolvants cesse d'être normal quand on opère sur des liqueurs contenant des principes immédiats.

L'épuisement par le chloroforme des solutions de caféine dans l'eau chargée de salicylate de sodium demande beaucoup de temps et présente certaines difficultés par suite de la production d'émulsions.

Ces remarques établies, j'ai examiné les diverses méthodes de dosage de la caféine dans les végétaux et j'ai cherché celles qui donneraient les meilleurs résultats en opérant sur le café.

Les méthodes étant classées en trois groupes et étudiées avec soin on en déduit :

Les méthodes du premier groupe ne donnent que des résultats incertains, sauf celle de MM. Grandval et Lajoux. Les méthodes au benzoate et au salicylate fournissent un produit sensiblement pur mais demandent beaucoup de temps.

Le procédé de M. Dvorkovitch et celui de MM. Domergue et Nicolas donnent des résultats suffisants dans tous les cas où le manque de temps ne permet pas d'employer le procédé de M. Gorges ou celui de M. Herlant.

J'ai enfin établi un procédé de dosage, dans lequel je me suis efforcé de réunir les avantages des divers procédés, en évitant leurs inconvénients.

Si cette méthode a l'heureuse fortune d'être acceptée et d'entrer dans la pratique, ce résultat aura pour effet de fixer un point délicat dans l'évaluation des principes immédiats des substances naturelles.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Allen. — Comm. org. analys., III, 2e partie.

1872. Aubert. — Caféine; sa proportion dans le thé et le café. Jahr., 1872, p. 805.

1873. Aubert et Haase. – Dosage de la caféine. Zeitschrift für physiologie, V, 889, et J. de Pharm. (4), XVII, p. 438.

1892. Biétrix. — Le Thé, 1 vol. in-16. J.-B. Baillière et fils. Paris.

Berthemot et Dechastelus. — J. de Pharm. XXVI. 518.

Bürcker. — Traité des falsifications et altérations des substances alimentaires. Paris. Doin. 1892.

1896. Carles. — Pharmacologie des Kolas. Rép. de Pharm. (3), VII, p. 337.

1875. Cazeneuve. — Extraction des alcaloïdes. Delahaye. 1875.

1877. Cazeneuve et Caillol. — Préparation de la caféine. Soc. chim. XXXII, p. 199.

1892. Cazeneuve et Biétrix. — Extraction de la caféine; son dosage dans le thé. Monit. scientifique, IV, 253.

Claus. — Méthode de dosage de la caféine (Baudrimont et Chevalier).

Chastaing. — Alcaloïdes naturels (Encyclopédie Frémy).

1886. Commaille. — Étude sur le café. Monit. scientif., p. 779,

1896. Delecour. — Dosage de la caféine. J. de Pharm. (6), IV, p. 490.

1892. Domergue et Nicolas. — Documents analytiques pour l'étude du thé et du café. J. de Pharm. (5), XXV, p. 302.

1823. Dumas et Pelletier. Annales, 2e série, XXIV, p. 182.

1889. Dupuy. Alcaloïdes. 2 vol., Paris, Rongier et Cie, éditeurs.

1892. Dvorkovitch. Recherches sur le thé de Chine. Berichte, XXIV, p. 1945 et Soc. chim. (3), VIII, p. 526.

Fischer et Lorenz Asch. Synthèse de la caféine. J. de Pharm. (6), II.
1826. Garot. Extraction de la caféine. J. de Pharm. (1), XII, p. 234.
1895. Gaucher. La caféine et l'acide cafétannique dans le caféier. Thèse de Sciences. Marseille, 1895, et Rép. de Pharm., août 1895.
Génin. Café et thé (Analyse des produits alimentaires. Encyclopédie Frémy).
1896. Gomberg. Nouvelle méthode de dosage de la caféine. J. am. chem. Soc., XVIII, p. 331, et Soc. chim. (3), XVI, p. 1407.
1896. Gorges. Sur le dosage de la caféine. J. de Pharm. (6), IV, p. 58.
1893. Grandval et Lajoux. Dosage de la caféine dans les végétaux. J. de Pharm. (5), XXVII, p. 545.
1886. Green. Sur l'infusion de thé. Chem. News (6 novembre 1885), et Mon. Scient. (1886), p. 1114.
1866. Grosschopf. Préparation de la caféine. Jahr. (1866), p. 470.
1893. Guillot. Dosage de la caféine. J. de Pharm. (5), XXVII, p. 178.
1884. Heckel et Schlagdenhaufen. Les Kolas africains. Paris, 1884, et J. de Pharm. (5), VIII, p. 556 et VIII, p. 81, 177, 289.
Herlant. Encyclopédie Frémy, *Matières alimentaires*, p. 479.
Jobst. Identité de la théine et de la caféine. Ann. der chem. und. Pharm. XXV-63.
1893. Knebel. Composition chimique de la noix de kola. J. de Pharm. (5), XXVII, p. 563.
1883. Kremer. Dosage de la caféine dans le guarana. J. de Pharm. (5), XVIII, p. 620.
Lajoux. Voir Grandval.
Legrip. Voir Petit.
1832. Liebig et Pfaff. Sur la composition de la caféine. Ann. (2), XLIX, p. 303.
1872. Lieventhal. Extraction de la caféine du thé. Pharm. Zeitschrift für Rüssland et Soc. chim. XVIII, p. 467.
1882. Loche. Dosage de la théine. J. de Pharm. (5), XV, 567.

1896. Macquaire· Contribution à l'étude du maté. Nouveaux remèdes (24 juin et 8 juillet).

1892. Maljean. Analyse d'un café de la Nouvelle-Calédonie. J. de Pharm. XXVI-491 (extrait de la Revue du service de l'Intendance militaire).

1877. Markownikow. Dosage de la caféine dans le thé ou le café. Ber. IX, 1312, et J. de Pharm. (4), XXV, p. 322.

Mulder. Dosage de la caféine. Dictionnaire de Chevalier et Baudrimont.

Mulder. — Identité de la théine et de la caféine. Pogg. Ann. XLIII, p. 160.

Oudry. — Découverte de la théine. Mag. Pharm. XIX, p. 49.

1887. Padé. — Analyse des cafés. Soc. chim. XLVII, p. 501.

Patrouillard. — Voir Green.

1891. Paul. — Dosage de la caféine. J. de Pharm. (5), XXIII, p. 597.

1887. Paul et Cownley. — Dosage de la caféine. Pharmal Journal, février 1887, et J. de Pharm. (4), XXII, p. 414. — (5), XV, p. 284 et 378.

1849. Payen. — Sur la caféine. Annales (3), XXVI, p. 108.

Péligot. — De la caféine. Annales (3), XI, p. 68.

1843 Péligot. — Composition chimique du thé. Comptes rendus, XVII, p. 107.

1877. Petit et Legrip.— Extraction de la caféine. Soc. chim., XXVII, p. 290.

1896. Petit et Terrat. — Sur le dosage de la caféine dans le thé. Soc. chim. (3), XV, p. 811.

1832. Pfaff et Liebig. — Voir Liebig.

1897. Pückner. — Note sur le dosage de la caféine. Journ. of the Am. Chem. Soc. T. XVIII, et Soc. Chim. (3), XV, p. 811.

1821. Robiquet. — Analyse du café. Société de Pharmacie (1821) et J. de Pharm. (2), XII, p. 229.

Schmidt. — Action de la baryte sur la caféine. Berichte, XIV, p. 813.

1875. Schmidt. — Caféine dans l'Ilex cassina. J. de pharm.

1883. Schmidt. — Caféine dans le cacao. Arch. der Pharm., CCXVII, p. 306, et J. de Pharm. (5), IX, p. 496.

Schwartz. — Méthode de dosage (Chevalier et Baudrimont).

1854. STENHOUSE.— Caféine. Ann. der chem. und Pharm., CII, p. 126, et Annales (3), XLI, p. 191.
1843. STENHOUSE. — Préparation de la théine. J. de Pharm. (3), IV, p. 123 à 307.
1861. STRECKER. — Transformation de la théobromine en caféine. J. de pharm. (3), XXXIX, 305.
SPENCER. — Caféine. Journ. Anal. chem. IV, p. 390.
TANRET. — Sur la caféine. J. de Pharm. (5), 5, p. 591; X, p. 327; XXIV, p. 492.
1872. THOMSON. Extraction de la caféine du café. Polytechn. notizblatt, XXVII, p. 156, et Soc. chim. XVIII, p. 367.
1857. VERSMANN. Préparation de la caféine. J. de Pharm. (3), XXXV, p. 436.
1858. VOGEL. Extraction de la caféine. Soc. chim. A. I. 340.
1872. WEYRICH. Ein betrag fur chemie des thees und Kaffees. Thèse de médecine, Dorpat, 25 novembre 1872.
WEYRICH. Dosage de la caféine. Fres. Zeit., XII, p. 104, et J. de pharm. (4), XVIII, p. 436.
WÜRTHNER. Pharm. Zeitsch. fur Rüssland et J. de pharm. (4), XVIII, p. 436.
1856. WÜRTZ Sur la caféine. Comptes-rendus, XXX, p. 9.

Vu : Le Directeur de l'Ecole,
G PLANCHON

Vu : Bon à imprimer
Le Président de la thèse,
Henri MOISSAN

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD



IMP.-LE BIGOT FRÈRES. LILLE